Lane Medical Library

Beiträge zur Kenntniss der **Bildung und Zersetzung des Tyrosins im Organismus.**

INAUGURAL-DISSERTATION,

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 30. Januar 1882

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Hermann Blendermann

aus Bremen.

OPPONENTEN:

Eduard Augener, Dr. med.
Karl Bertelsmann, Cand. phil.
Albert Lilienfeld, Cand. med.

BERLIN.

Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke).

Linienstr. 158.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/bildungundzerset0000herm

Das Tyrosin ist ein Spaltungsproduct der Eiweisskörper und kann aus diesen sowie aus verwandten Substanzen durch Kochen mit Säuren oder Alkalien, durch Einwirkung verschiedener Fermente, insbesondere des im Pankreassafte enthaltenen Trypsins, mit Leichtigkeit dargestellt werden. Das regelmässige Auftreten dieses Körpers neben anderen Amidosäuren bei allen den genannten Zersetzungen des Eiweisses macht es von vornherein wahrscheinlich, dass derselbe auch bei dem Zerfall der Proteide im thierischen Organismus gebildet wird.

Als nicht zu bezweifelnde Thatsache ist durch die Untersuchungen von Kühne[1]) und Anderen die Bildung von Tyrosin aus Eiweiss im Darmkanal nachgewiesen, wenn auch nicht bekannt ist, ein wie grosser Theil des eingeführten Eiweisses dieser Zersetzung anheimfällt. Nach allen Erfahrungen, die über die Fäulnissprocesse im Darmkanal vorliegen, ist das Verhältniss desjenigen Theils der Proteide, der eine Zersetzung in Leucin und Tyrosin erfährt, zu demjenigen, der in Form von Peptonen resorbirt wird, ein sehr variables und von verschiedenen Bedingungen abhängig. Besonders kommen hier die Schnelligkeit der Resorptionsvorgänge und die mehr weniger günstigen Bedingungen für eine

[1]) Virchow's Archiv 39, 133.

reichliche Entwickelung von Fäulnissfermenten, welche bei verschiedenen Thierklassen und auch bei verschiedenen Individuen derselben Gattung nicht gleich sind, in Betracht.

Dagegen muss die Frage, ob das Tyrosin auch als ein Stoffwechselproduct des normalen Organismus betrachtet werden darf, als eine vorläufig noch offene bezeichnet werden, wenn auch eine grosse Zahl von Angaben vorliegt, nach denen dasselbe in menschlichen und thierischen Organen unter normalen Verhältnissen gefunden worden sein soll. Schon vor längerer Zeit erhob Virchow[1]) gegen dergleichen Angaben den Einwurf, dass das Tyrosin einer cadaverösen Zersetzung seine Entstehung verdanken möge. Daher ist auch das Auftreten desselben im lebenden Körper, in Organen oder Flüssigkeiten, die einem Fäulnissprocess unterliegen, leicht erklärlich. Dahin gehört das von Naunyn[2]), Neukomm[3]) u. A. berichtete Vorkommen unseres Körpers im Eiter, ebenso die neuerdings von Leyden[4]) gemachte Beobachtung, nach welcher sich derselbe im Sputum eines an blutigem Auswurfe leidenden Mädchens fand.

In reichlichen Mengen ist das Tyrosin wiederholt im Pankreassecret gefunden worden, fehlt aber nach Kühnes Untersuchungen[5]) auch hier, wenn man ganz frischen Saft benutzt. Huber[6]) fand es in normalen

---

[1]) Virchow's Archiv VIII (1855).

[2]) Archiv für Anat. v. Reichert und du-Bois-R. (1855) p. 166.

[3]) Dasselbe Archiv 1860.

[4]) Virchow's Archiv Bd. 55. p. 239.

[5]) Verhandl. des Heidelb. naturhistor.- med. Vereins 1876.

[6]) Archiv der Heilkunde 18. Jahrgang. p. 485.

Organen, besonders im frischen Sperma; dem oben erwähnten Einwande Virchow's begegnet derselbe mit der durch Experimente gestützten Behauptung, dass bei freiem Luftzutritt die cadaveröse Eiweisszersetzung überhaupt kein Leucin und Tyrosin liefere. Dagegen wies Radziejewsky[1]) durch die Untersuchung der ganz frischen Organe verschiedener Thiere, bei der die Fäulniss sorgfältigst vermieden war, nach, dass dieselben kein Tyrosin enthielten. Gegen das Vorhandensein desselben in normalen Organen während des Lebens spricht sich vor allen mit Bestimmtheit Hoppe-Seyler[2]) aus. Nach ihm ist das Tyrosin ein pathologisches Zersetzungsproduct des Zelleneiweisses und tritt überall da auf, wo den Geweben keine genügenden Sauerstoffmengen zugeführt werden. So gebildet, kann es unter gewissen Umständen auch in den Harn übergehen.

In der That findet es sich bei verschiedenen Krankheiten in den Organen (fast stets neben Leucin) zuweilen in recht erheblichen Mengen. So fand es Frerichs[3]) in Leber und Galle bei Variola und Typhus, derselbe mit Städeler[4]) zusammen bei acuter Leberatrophie, Scherer[5]) in der Leber eines an Typhus verstorbenen Säufers, Huber[6]) bei Leukämie in Milz, Leber und Nieren, Sotnieschewsky[7]) bei Pneumonie in den Lungen.

---

[1]) Virchow's Archiv Bd. 36. p. 1.

[2]) Hdb. der physiol. Chemie. Berlin 1881. p. 986.

[3]) D. Klinik 1855 p. 31.

[4]) Wiener med. Wochenschrift 1850. No. 30.

[5]) Virchow's Archiv 10, 228.

[6]) l. c.

[7]) Zeitschr. f. physiol. Chemie 4, 220.

Bei Phosphorvergiftungen fanden es Wyss[1]) in Leber und Nieren, Schultzen und Riess[2]) in Blut und Leber (von Hunden), endlich Sotnieschewsky[3]) in der Leber.

Wie es nicht an Angaben fehlt, die dem Tyrosin einen Platz in den normalen Organen einräumen, so liegt auch eine Mittheilung von Pouchet[4]) vor, nach welchen es sich in Spuren in physiologischen Urinen finden soll. Zahlreicher sind die Beobachtungen, nach denen es sich mit oder ohne Leucin bei verschiedenen Krankheiten im Harne gefunden hat. Von diesen Angaben können als unzweifelhaft aber nur diejenigen gelten, nach welchen dasselbe in Substanz dargestellt ist.

Eine constante Erscheinung scheint das Auftreten von Tyrosin neben Leucin im Urin bei acuter gelber Leberatrophie zu sein[5]), viel seltener findet dies bei der Phosphorvergiftung statt, obwohl sämmtliche Beobachter übereinstimmend in allen Fällen von Phosphorvergiftung in der Leber und anderen Organen Tyrosin gefunden haben[6]).

Bei anderen Krankheiten sind analoge Befunde im Urin jedenfalls eine grosse Seltenheit[7]). Auf die gegen-

---

[1]) Schweizerische Zeitschr. f. Heilkunde (1864) III.

[2]) Charité-Annalen XV.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chemie 3, 392.

[4]) citirt in Maly's Ber. üb. Fortschr. d. Thierchemie 1881 p. 247.

[5]) Frerichs. No. 13 d. Correspondenzbl. d. V. f. gem. Arb. z. F. d. wissensch. Heilkunde 1855. Schultzen u. Riess l. c.

[6]) Wyss l. c. Schultzen u. Riess l. c. A. Fränkel. Berl. klin. Wochensch. 1878. N. 19. — Viele neg. Befunde b. Hoppe-Seyler. Hdb. d. physiol. Chemie 1881.

[7]) Hoppe-Seyler l. c.

theiligen Behauptungen Anderson's[1]) werde ich am Schlusse zurückkommen.

Der constante Befund von Tyrosin in einzelnen Organen bei Phosphorvergiftung ist eine sehr wichtige Thatsache, da man hierdurch ein Mittel in die Hand bekommt, dieses künstlich in den Geweben zu erzeugen, während die Einführung desselben durch Injection unter die Haut oder in's Blut wegen seiner geringen Löslichkeit in indifferenten Flüssigkeiten nur für minimale Mengen anwendbar ist.

Ueber das Schicksal des Tyrosins im Organismus liegt eine Reihe von Beobachtungen aus neuerer Zeit vor.

Schultzen und Nencky[2]) fanden nach Fütterung derselben bei Hunden vermehrte Harnstoffausscheidung. Von der Voraussetzung ausgehend, dass bei jeder Spaltung des Eiweisses, also auch bei dem physiologischen Zerfall der Gewebe, Tyrosin intermediär auftrete, erblickten sie in demselben eine der normalen Vorstufen des Harnstoffes.

Drechsel[3]) vermuthete im Tyrosin eine Vorstufe der Harnsäure, wie im Leucin eine solche des Harnstoffs, ohne indessen diese Vermuthungen durch Versuche zu stützen.

Küssner[4]) beobachtete unveränderten Durchgang in den Urin. Brieger[5]) fand nach Tyrosinfütterung beim

---

[1]) On the presence of Leucin and Tyr. in numerous diseases. Brit. med. journ. 1880. p. 381.

[2]) Zeitschrift f. Biologie VIII 124.

[3]) Ber. der k. sächs. Ges. Leipzig 1875.

[4]) citirt b. Maly. Jahresber. etc. 1874 p. 225.

[5]) Zeitschrift f. physiol. Chemie II 256.

Menschen enorme Steigerung der ausgeschiedenen Phenolschwefelsäuren.

Durch die Arbeiten von Baumann[1]) ist das Auftreten einiger aromatischer Substanzen im normalen Harn von Menschen und Thieren bekannt geworden, welche nach seinen Untersuchungen, sowie denjenigen von Brieger und Weyl aus dem Zerfall des Eiweisses bez. des Tyrosin's sich ableiten.

Die Beziehungen dieser aromatischen Körper zum Tyrosin ergeben sich leicht aus Folgendem.

Die jetzt als zweifellos festgestellte Formel des Tyrosin's ist:

$$C_6 H_4 \begin{matrix} OH \\ C_2 H_3 NH_2 COOH \end{matrix}$$

(Amidohydroparacumarsäure). Daraus entstehen durch Fäulniss:

1) Hydroparacumarsäure.

$$C_6 H_4 \begin{matrix} OH \\ C_2 H_4 COOH. \end{matrix}$$

2) Paraoxyphenylessigsäure.

$$C_6 H_4 \begin{matrix} OH \\ CH_2 COOH. \end{matrix}$$

3) Parakresol $C_6 H_4 \begin{matrix} OH \\ CH_3 \end{matrix}$

4) Phenol $C_6 H_4 \begin{matrix} OH \\ H \end{matrix} = C_6 H_5 OH.$

Das Vorkommen des Phenols im Harn ist schon von Städeler[2]) Lieben[3]) u. A. beobachtet worden, seine Entstehung früher aber auf die Zersetzung gewisser

[1]) Ber. der d. chem. Ges. XII 2166. Zeitschr. f. physiol. Chemie II 256.

[2]) Ann. d. Chemie u. Pharm 77, 17.

[3]) ebend. Suppl. B. 7 p. 240.

unbekannter pflanzlicher Stoffe, die in der Nahrung aufgenommen würden, bezogen, bis Baumann[1]) nachwies, dass dasselbe auch im Harn von mit Fleisch gefütterten Hunden auftreten kann und dass es ein constantes Fäulnissproduct des Eiweisses ist. Brieger[2]) zeigte, dass Phenol neben anderen aromatischen Substanzen ein regelmässiger Bestandtheil der Fäces ist. Als einzige Quelle des Phenols und Parakresols muss man nach Baumann und Brieger[3]) auch beim Pferdeharn, wo es in grossen Mengen auftritt, das Eiweiss betrachten, denn in der Nahrung dieser Thiere ist bis jetzt keine andere Substanz aufgefunden, welche Phenole liefern könnte.

Hiermit stehen im Einklang die zahlreichen Beobachtungen von Brieger[4]) über das Auftreten reichlicher Mengen von Phenolen in einer Reihe von Krankheiten, ferner die analogen Angaben Salkowsky's und die von letzterem beobachtete Steigerung der Phenolausscheidung bei Darmunterbindung[5]). Beiläufig möchte ich hier erwähnen, dass ich kürzlich bei Untersuchung eines Falles von schwerer Intermittens eine bedeutend gesteigerte Phenolausscheidung gefunden habe.

Weyl[6]) wies zuerst nach, dass Phenol und Parakresol nicht nur bei der Fäulniss von Eiweiss, sondern auch von reinem Tyrosin gebildet wird.

---

[1]) Pflüger's Arch. XII 67. Ber. d. d. chem. Ges. X 685.

[2]) Ber. d. d chem. Ges. X 1027.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chemie III, 155.

[4]) Ebenda II, 241.

[5]) Centralbl. d. med. Wissensch. 1876 p. 818. Ber. d. d. chem. Ges. X, 842.

[6]) Zeitschr. f. physiol. Chemie III, 312.

Die Hydroparacumarsäure und Paraoxyphenylessigsäure erhielt Baumann bei der Fäulniss von reinem Tyrosin, während die letztgenannte Säure von E. und H. Salkowsky[1]) zuerst aus gefaultem Eiweiss dargestellt wurde. Beide Säuren werden durch Fäulnissfermente weiter zersetzt und liefern dabei Parakresol und Phenol.

Aus den citirten Versuchen über die Fäulniss von Eiweiss und Tyrosin ergeben sich einfache und klare Beziehungen der genannten im Harn auftretenden Substanzen zum Tyrosin.

Versuche über die Art und Weise der Ausscheidung der Phenolschwefelsäuren und zugleich der aromatischen Oxysäuren bei künstlicher Zufuhr von Tyrosin sind bis jetzt nicht angestellt worden. Es liegt nur die wichtige Beobachtung von Brieger[2]) vor, dass beim Menschen eingeführtes Tyrosin erhebliche Mehrausscheidung von Phenolen bewirkt.

In den im Folgenden zu beschreibenden Versuchen habe ich es daher unternommen das Schicksal des Tyrosins im Organismus nach den bezeichneten Gesichtspunkten zu verfolgen. Dabei wurde die Möglichkeit der Bildung einer weiteren Substanz aus dem Tyrosin im Auge behalten, die bisher nur einmal von Schultzen und Riess[3]) gefunden worden ist: der Oxymandelsäure, eines ohne Zweifel zum Tyrosin in naher Beziehung stehenden Körpers von der Formel $C_8 H_8 O_4$. Baumann hat dieselbe Säure vergeblich unter den Fäulnissproducten des Tyrosins gesucht.

---

[1]) Ber. d. chem. Ges. XII, 650.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chemie II, 241.

[3]) Annalen d. Charité 1869 p. 74.

In zweierlei Weise wurde das Tyrosin dem Stoffwechsel einverleibt, indem es

1) durch Vermittelung von Phosphorvergiftung in den Organen selbst erzeugt
2) per os eingeführt wurde.

1. Phosphorvergiftung.

a) Am Menschen.

Da die Dauer meiner Versuche sich nur auf die kurze Zeit eines Sommersemesters (1881) erstreckte, so war es mir nicht möglich, eigenes Beobachtungsmaterial zu gewinnen. Indessen hat mich Herr Professor Baumann ermächtigt, über einige Erfahrungen an dieser Stelle zu berichten, welche im hiesigen Laboratorium durch wiederholte Untersuchungen des Harns von Personen, welche an Phosphorvergiftung zu Grunde gegangen waren, gesammelt sind. Alle Fälle entstammen der k. Charité und wurden durch die Freundlichkeit des Herrn Dr. Brieger der Untersuchung zugänglich.

Nachdem die Prüfung mehrerer Fälle ein negatives Resultat ergeben hatte, gelangten im vorigen Winter zwei tödtlich verlaufene Phosphorvergiftungen zur Beobachtung, in denen sich der Harn als tyrosinhaltig erwies.

Der eine der Fälle betraf ein Mädchen, das sich mit Zündhölzchen vergiftet hatte[1]). Der Tod trat am 7. Tage nach der Vergiftung ein, und an demselben Tage kam der Urin zur Untersuchung. Die Menge desselben betrug 580 cc.

[1]) Die Krankengeschichte war mir leider nicht zugänglich.

Daraus wurden nach der Frerichs-Städlerschen Methode (Ausfällen des Harns mit bas. Bleiacetat, Filtriren, Entbleien durch Schwefelwasserstoff, Filtriren und Eindampfen) Tyrosinkrystalle gewonnen, die alle charakteristische Reactionen gaben. Sehr gross war die Menge der aufgefundenen aromatischen Oxysäuren, die ebenfalls auf die von Baumann[1]) angegebene Weise in Substanz, wenn auch nicht ganz rein, dargestellt wurden. Ihre Quantität betrug 0,2475 gr; sie zeigten einen Schmelzpunkt von 167°—168° C.

In dem zweiten Falle hatte ein kräftiger Mann (Kutscher) Phosphorlatwerge, die als Rattengift in den Pferdestall gestellt war, für Käse gehalten und fiel dieser unheilvollen Verwechselung zum Opfer[2]). Auch hier trat der Tod am 7. Tage ein. Schon am 6. Tage gelangte der Urin zur Untersuchung. Die Menge desselben betrug an diesem Tage 1210 cc mit 1,020 sp. Gew., Tyrosin war nicht nachweisbar. Am 7. Tage betrug die Harnmenge 1120 cc mit 1,018 sp. Gew. und einem Tyrosingehalt von 0,3074 gr in 200 cc also einem Gesammtgehalt von 1,7 gr Tyrosin.

Da Danilewsky[3]) durch Zersetzen von Eiweiss eine Substanz erhalten hat, die dem Tyrosin sehr ähnlich war, auch die Reactionen desselben zeigte, jedoch eine verschiedene Zusammensetzung hatte, so wurde die Elementar-Analyse dieses aus dem Harn gewonnenen

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chemie IV, 308.

[2]) Die nähere Krankengeschichte war leider nicht mehr zugänglich.

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. XIV, 2132.

Tyrosins gemacht und wurden dabei folgende Werthe erhalten:

Gef. %	Ber. %
6,31 H	6,08 H
59,98 C	59,66 C.

Somit war die Identität unserer Substanz mit dem Tyrosin sicher festgestellt.

Aus der von Tyrosinkrystallen abfiltrirten Mutterlauge setzten sich bei längerem Stehen einige wenige Leucinkugeln ab. Schon aus der Kugelgestalt der ungereinigten Tyrosinkrystalle kann man, wie es scheint, auf das gleichzeitige Vorhandensein von Leucin schliessen. Wenigstens konnte ich, nachdem ich reines Tyrosin (0,5 gr auf etwa 1 Liter) in Urin aufgelöst hatte, in dem auf übliche Weise verarbeiteten Harn nur Nadeln wiederfinden, keine Kugeln.

Die plötzliche Veränderung in der Harnzusammensetzung vom 6. zum 7. Tage sprach sich auch durch einen beträchtlichen Wechsel des Verhältnisses der Sulfate zu den Aetherschwefelsäuren aus. An beiden Tagen wurden je 50 cc des Harns auf Sulfate und Aetherschwefelsäuren untersucht. Diese Quantität ergab

am 6. Tage 0,0905 gr $BaSO_4$ aus Sulfaten
0,008 gr „ aus Aetherschwefelsäuren.
am 7. Tage 0,0485 $BaSO_4$ aus Sulfaten
0,0155 „ aus Aetherschwefelsäuren.

Die relative Menge der gepaarten Schwefelsäuren war also um etwa das Vierfache vermehrt. Diese Steigerung darf wahrscheinlich zum grössten Theil auf Rechnung von vermehrter Phenol- und Parakresolausscheidung gesetzt werden.

Eine directe Bestimmung der Phenole durch Fällung mit Bromwasser in dem Destillat des angesäuerten Urins war leider wegen zu geringer Quantität des letzeren nicht möglich.

b) Phosphorvergiftung beim Hunde.

Bei der Untersuchung des Harns von den mit Phosphor gefütterten Hunden wurde auf Vermehrung der Phenolausscheidung und der aromatischen Oxysäuren geprüft. Tyrosin wurde im Hundeharn, wie dies schon von früheren Beobachtern angegeben ist, nie gefunden.

Bevor ich zu den Experimenten im speciellen übergehe, muss ich mit wenigen Worten die Methode der Untersuchung, die bei allen im Folgenden noch mitzutheilenden Experimenten im wesentlichen gleich geblieben ist, beschreiben.

Es wurden immer 100 cc von der 24 stündigen Urinmenge mit 50 cc verdünnter Salzsäure versetzt, destillirt und das Destillat auf Phenol geprüft. Der so mit Salzsäure gekochte Rückstand wurde mit Aether zweimal ausgezogen, dabei eintretende Emulsionen durch Alkohol getrennt, der Aether abdestillirt, der Rückstand in 20 cc Wasser gelöst und in später zu erwähnender Weise darin der relative Gehalt an aromatischen Oxysäuren durch die Farbenreaction mit Millons Reagens festgestellt.

Der normale Tagesurin des ersten Versuchsthieres, eines mässig grossen, kräftigen Hundes (Menge 600 cc sp. Gew. 1,040) liess im Salzsäuredestillat nur Spuren von Phenol mit Millons Reagens erkennen, Bromwasser rief nicht einmal eine Trübung hervor. Die Reaction

auf Oxysäuren war deutlicher, aber immerhin nur sehr schwach.

Die Vergiftungsversuche begann ich mit der geringen täglichen Dosis von 0,005 gr Phosphor, der, in Olivenöl gelöst, dem Thiere unter das Futterfleisch gemischt wurde. Bei unregelmässig schwankendem, doch stets sehr hohem sp. Gewicht (1,030—1,055) und sehr wechselnden 24 stündigen Urinmengen, habe ich nie, auch später bei grösseren Dosen nicht, eine Zunahme der Phenole constatiren können, die Reactionen mit Millons Reagens im Destillate waren kaum bemerkbar. Dies blieb sich bis zuletzt gleich, obwohl ich später die Phosphordosis verdoppelte und zum Schluss vervierfachte. Erst am 13. Beobachtungstage traten deutliche Intoxicationserscheinungen auf, indem Spuren von Eiweiss im Harn bemerkbar wurden. Die Menge desselben nahm allmählich zu, die Farbe des Harns wurde icterisch, das Thier zeigte verminderte, schliesslich gänzlich mangelnde Fresslust, heulte und war vom 18. Tage an eine Zeitlang an den Hinterextremitäten gelähmt.

Dabei fand sich nun auch eine deutliche Zunahme in der Quantität der im Harn ausgeschiedenen Oxysäuren. Die relativen Mengen der letzteren wurden nach folgender von Baumann[1]) angegebenen Methode geschätzt.

Die in 20 cc Wasser gelösten Rückstände der Aetherauszüge, welche die aromatischen Oxysäuren enthielten, wurden sämmtlich aufbewahrt und nach Beendigung der Phosphorfütterungen (nach etwa 3 Wochen) die Prüfung in der Weise vorgenommen, dass von diesen

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chemie IV, 311.

wässerigen Lösungen jedes Mal gleiche, aber kleine Portionen (etwa 3 cc) in 10 cc Wasser gelöst und mit gleichen, aber sehr geringen Mengen des Millon'schen Reagens erwärmt wurden. Die Stärke der dabei eintretenden Röthung galt als Mass für die Menge der darin enthaltenen Oxysäuren, und das Volumen derjenigen Lösung, welche bei der Vergleichung die schwächste Rothfärbung zeigte, wurde als Einheit bezeichnet, während die übrigen Lösungen soweit mit Wasser verdünnt wurden, bis ihre Rothfärbung der ersten gleichkam. Die Grösse der bei der Verdünnung gebildeten Flüssigkeitsvolumina wurde dabei dem Gehalt an Oxysäuren proportional gesetzt.

Natürlich gestattet dieses Verfahren nur eine annähernde Schätzung.

In folgender Tabelle sind die gesammten Resultate übersichtlich zusammengestellt.

Beobachtungstage.	Phenole.	Oxysäuren
1. (ohne Phosphor)	Spur	schwach (nicht gemessen)
2. 0,005 Phosphor	do.	2,5
3. do.	do.	1
4. (0,005 Ph.)	geringe Zunahme	1,6
5. (ohne Phosphor)	Spur	3
6. (0,005 Ph.)	do.	2,3
7. do.	do.	2
8. do.	do.	3
9. do.	do.	4
10. do.	do.	10
11. do.	React. kaum bemerkbar	7
12. do.	do.	9,3
13. do.	do.	7
14. (0,01 Ph.)	do.	4
15. do.	do.	4

Beobachtungstage.	Phenole.	Oxysäuren
16. (0,01 Ph.)	React. kaum bemerkbar	4
17. (0,02 Ph.)	do.	5
18. do.	do.	2
19. ohne Ph.	do.	2,3
20. ohne Ph.	do.	1,7

Bei dieser Gelegenheit machte ich die Beobachtung, die sich auch später bestätigte, dass, je grösser die Menge der Oxysäuren im Urin ist, derselbe eine um so intensivere Röthung mit dem Millon'schen Reagens schon in der Kälte und nach ganz kurzer Zeit giebt. Bei reichlichem Phenolgehalt und mangelnden Oxysäuren entwickelt sich die Röthung mit demselben Reagens in der Kälte nur ganz allmählich.

Trotz der so lange fortgesetzten Versuche ging der Hund nicht zu Grunde sondern erholte sich nach Aussetzung der Phosphorfütterung wieder und diente mir später noch zu weiteren Experimenten.

Ganz ähnlich, aber nicht so präcis waren die Wirkungen bei einem zweiten weit grösseren Hunde, der gleich im Anfang eine Dosis von 0,05 gr Phosphor in Oel erhielt. Dieselbe wurde später auf 0,15 gr Phosphor in Substanz erhöht, die ihm, im Futterfleisch versteckt, nicht ganz regelmässig einen um den anderen Tag gereicht wurde, bis er schliesslich nach wiederholter Darreichung von 0,5 gr verendete.

Von Phenolen liessen sich an keinem Tage mehr als Spuren nachweisen; die Oxysäuren waren gleich im Anfang in grösserer Menge vorhanden als im vorigen Fall, zeigten im Verlaufe der Vergiftung unregelmässige Schwankungen und nahmen am Ende um ein weniges

zu. Dabei zeigte der Harn Eiweiss und starke icterische Färbung.

Beobachtungstage.	Phenole.	Oxysäuren
1. (0,05 gr Ph.)	schwache Reaction	4
2. do.	Spuren	3,3
3. do.	keine Reaction	1,7
4. do.	kaum merkl. React.	1
5. (ohne Ph.)	do.	1
6. (0,15 Ph.)	do.	5
7. (ohne Ph.)	do.	4
8. (0,15 Ph.)	der Urin ging verloren	
9. (ohne Ph.)		
10. (0,15 Ph.)	React. etwas deutlicher	4
11. (0,5 Ph.)	Spuren	5
12. (ohne Ph.)	keine Reaction	5
13. do.	do.	5
14. (0,5 Ph.)	do.	5
15. (ohne Ph.)	do.	
16. (0,5 Ph.)	do.	keine Zu-
17. do.	do.	nahme

Die Phosphorfütterungen wurden nach dem 15. Tage noch etwa drei oder vier Tage fortgesetzt, bis das Thier zu Grunde ging. Ich war in diesen Tagen verhindert, die Untersuchungen in gewohnter Weise zu Ende zu führen, doch fand Herr Professor Baumann keine Zunahme der Oxysäuren oder der Phenole.

Die Urinmengen vom 14. und 15. Tage sind zusammen untersucht.

Die Untersuchung des Blutes, der Leber und der Muskeln, die mit kochendem Wasser extrahirt, und nach der Frerichs-Städeler'schen Methode auf Tyrosin geprüft wurden, ergab mit Ausnahme des Leberextractes negative Resultate. In diesem jedoch traten allmählich kleine rundliche Krystalle auf, wie sie für das mit

Leucin untermischte Tyrosin charakteristisch sind, aber in nur geringer Quantität. Dem entsprach auch die ziemlich bedeutende Reaction, welche das mit den Krystallen vermischte Extract mit Millons Reagens gab. Bei den übrigen Extracten war dieselbe zwar auch erkennbar, aber nur schwach, und krystallisirte nichts dem Tyrosin ähnliches aus ihnen heraus. Da sämmtliche Auszüge mit bas. Bleiacetat gefällt waren, so konnten Eiweissstoffe und Peptone nicht die Ursache der Rothfärbung mit Millons Reagens sein.

Das Resultat dieser beiden Versuchsreihen ist also in wenigen Worten:

Phosphorvergiftung bei zwei Hunden ergab in keinem der Fälle Zunahme der Phenole im Harn, dagegen in einem der Fälle wenigstens eine erhebliche Zunahme der Oxysäuren.

Auf Tyrosin im Harn ist direct nicht geprüft worden, da der mit Salzsäure behandelte und mit Aether extrahirte Urin, in welchem etwa ausgeschiedenes Tyrosin noch enthalten sein musste, bei der Prüfung mit Millons Reagens kaum Spuren einer Rothfärbung zeigte. Es sprechen auch die zahlreichen Erfahrungen früherer Beobachter gegen einen Uebergang des Tyrosins in den Urin. Die Zunahme der Oxysäuren beweist aber, dass trotzdem Tyrosin im Körper gebildet sein muss, wahrscheinlich aus der Zersetzung der Gewebesubstanz drüsiger Organe herrührend.

2. Fütterungsversuche mit Tyrosin.

a) Am Hunde.

Um nun die Schicksale des von aussen dem Organismus einverleibten Tyrosins kennen zu lernen, wurde zunächst ein Hund, derselbe, welchen ich anfangs zu den Phosphorvergiftungsversuchen benutzt hatte, nachdem er vollkommen wieder hergestellt war, dreimal mit einer täglichen Dosis von 2 gr Tyrosin, in Milch vertheilt, gefüttert. Die Resultate waren negativ: es fand sich weder eine Zunahme des Phenols noch der Oxysäuren im Harn. Das auf Tyrosin untersuchte Extract der gesammelten Faeces ergab nach einigem Stehen geringe Krystallmengen, deren Identität mit Tyrosin zweifelhaft blieb; das Extract selbst gab die Millon'sche Reaction mässig stark. Jedenfalls können keine erheblichen Mengen den Darmkanal unzersetzt passirt haben. Eine einmalige Fütterung desselben Hundes mit 10 gr Tyrosin hatte dagegen ein positiveres Resultat. Zwar fand sich auch hier nicht die geringste Zunahme der Phenole im Harn, den ich nach der Fütterung noch 5 Tage in der beschriebenen Weise untersuchte. Ein Vergleich der Sulfate und Aetherschwefelsäure zeigte dagegen ein ziemlich schwankendes gegenseitiges Verhältniss. Unverkennbar war der Einfluss auf die Ausscheidung der Oxysäuren, wie die folgende Tabelle lehrt.

	Tage	Phenole	Schwefelsäure		$\frac{A}{B}$	Oxysäuren
			A in Sulfaten	B in gep. Form		
1.	(ohne Tyr.)	nicht untersucht	0,3372	0,0167	21	nicht untersucht
2.	(10,0 T.)	keine React.	0,3310	0,0101	33	3,3
3.	do.	do.	0,3452	0,0173	20	5
4.	do.	do.	0,2601	0,0167	16	3,7
5.	do.	do.	—	—	—	1,7
6.	do.	do.	—	—	—	1

In dem vor der Tyrosinfütterung untersuchten Harn ist nur eine Schwefelsäurebestimmung gemacht, auf Phenole und Oxysäuren nicht geprüft. Die Bestimmung geschah immer mit Ausnahme des 2. Tages aus 50 cc Harn, am 2. Tage aus 40 cc, ist aber der Gleichmässigkeit halber auf 50 cc berechnet worden. Die absoluten Tagesmengen der Schwefelsäuren habe ich, da mir die Harnmenge des ersten Tages nicht bekannt war, nicht berechnet. Die Oxysäuren vom 6. Tage, hier als Masseinheit gesetzt, mochten die Norm noch etwa um das $1^1/_2$fache an Menge überschreiten.

Auffallend ist in der Tabelle die nicht unerhebliche Abnahme des Coefficienten $\frac{A}{B}$ ohne gleichzeitiges Auftreten von Phenol. Indessen fällt dieselbe noch innerhalb physiologischer Grenzen. Ob dieselbe aber nur durch eine vermehrte Ausscheidung von Aetherschwefelsäuren, welche im normalen Harn vorkommen, bedingt war, konnte nicht entschieden werden. Auch die Quantitäten der gefundenen Oxysäuren, die ja zum kleineren Theil an Schwefelsäure gebunden sein können[1]), würden dieser Zunahme der Aetherschwefelsäuren nicht entsprechen.

Um zu sehen, ob nicht etwa ein Theil des Tyrosins sich unverändert im Urin wiederfände, untersuchte ich die gesammelten Reste nach der Frerichs-Städeler'schen Methode, erhielt aber selbst nach wochenlangem Stehen keine Krystalle, trotzdem die Masse mit Millons Reagens eine ziemlich starke Röthung gab. Auch bei dieser

---

[1]) Baumann. Zeitschr. f. physiol. Chemie IV, 310.

Gelegenheit beobachtete ich wieder bei starker Vermehrung der Oxysäuren dunklere Röthung des frischen Urins mit dem Millon'schen Reagens in der Kälte.

b) Am Menschen.

Um die Veränderungen des in den Darmkanal eingeführten Tyrosins auch am Menschen kennen zu lernen, habe ich an mir selbst einige Versuche angestellt. Ich nahm dreimal hintereinander die tägliche Dosis von 5 gr Tyrosin, dass ich entweder in kaltem Wasser zertheilte und so hinunterspülte oder — und das ist wohl das angenehmere und empfehlenswerthere Verfahren — mit etwa einem halben Liter Milch kochte, wobei es sich zum grösseren Theil löste. Es ist vollkommen geschmacklos und hatte nicht die geringste nachtheilige Wirkung.

Der Erfolg war überraschend. Schon am ersten Tage nach der Einnahme zeigte das Salzsäuredestillat des Urins, das vorher mit Bromwasser nicht einmal eine Trübung gegeben hatte, eine deutliche, allmählich krystallinisch werdende Fällung, während in der Menge der ausgeschiedenen Oxysäuren keine deutliche Veränderung bemerkbar war. Am 2. Tage nach Aussetzen des Tyrosins kehrte der Urin wieder zur Norm zurück.

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe finden sich in der Tabelle S. 23 zusammengestellt, wobei nur bemerkt werden muss, dass die als SO_4 berechnete Schwefelsäure und die Bromniederschläge auf den gesammten Tagesharn berechnet sind.

Die grossen Harnmengen am 1. und 6. Tage sind auf Rechnung erhöhter Flüssigkeitsaufnahme zu setzen.

Tage	Harnmenge	Spec. Gew.	Schwefelsäure A in Sulfaten	Schwefelsäure B in gep. Form	$\frac{A}{B}$	Oxysäuren	Phenole (Bromfällung)
1. (ohne Tyr.)	1910	1,015	1,9482	0,274	7,2	mässige R.	—
2. (5 gr Tyr.)	1010	1,027	2,1772	0,3082	7,0	do.	0,0505
3. do.	1000	1,030	2,3380	0,33	7,0	do.	0,1565
4. do.	670	1,029	—	—	—	um d. Hälfte weniger	0,3527
5. (ohne Tyr.)	740	1,028	—	—	—	wie am 4. T.	0,2220
6. (ohne Tyr.)	1950	1,018	—	—	—	do.	—

Die Quantitäten an den anderen Tagen sind dagegen bei sehr hohen spec. Gewichten auffallend gering.

Trotz der sehr vermehrten Phenolausscheidung bleibt der Coefficient $\frac{A}{B}$ das Verhältniss der in Form von Sulfaten zu der in gepaarter Form ausgeschiedenen Schwefelsäure merkwürdiger Weise fast constant, während doch die Menge des Phenol- und Parakresolniederschlages vom 2. zum 3. Tage auf das Dreifache gestiegen war. Diese auffällige Erscheinung mag darin ihren Grund haben, dass, während die Menge der Phenol- resp. Kresolschwefelsäuren zunahm, die anderen Aetherschwefelsäuren des Harns, von denen ja bis jetzt sicher noch nicht alle bekaunt sind, vermindert wurden. Zu berücksichtigen ist auch, dass ein kleiner Fehler bei der einzelnen Bestimmung, zu welcher nur 50 cc des Harns dienten, bei der Berechnung auf die Gesammtausscheidung des Tages auf das 20- bis 38fache multiplicirt wird.

Da sich das Verhältniss von Sulfaten und Aetherschwefelsäuren bis zum 3. Tage nicht änderte, habe ich von da an die weiteren Bestimmungen in dieser Richtung unterlassen.

Die beobachtete Steigerung der Phenolausscheidung nach Tyrosingenuss bestätigt die schon erwähnten früheren Resultate von Brieger.

Interessant ist der vollkommen negative Befund in der Rubrik der Oxysäuren, besonders im Vergleich zu dem am Hunde gewonnenen Resultate und den gleich zu beschreibenden Versuchen am Kaninchen.

c) Am Kaninchen.

Nach den Erfahrungen über das Schicksal des gefütterten Tyrosins im Organismus von Menschen und Hunden, erschien es wünschenswerth, darüber noch an anderen Thieren Versuche anzustellen, und wählte ich zu diesem Zwecke das Kaninchen.

Bei einem mittelgrossen Thier, welches einige Tage gleichmässig mit Milch und Brot gefüttert war, wurde der Harn in der bei den Versuchen am Hunde beschriebenen Weise verarbeitet.

Am ersten Tage der Untersuchung gab das Salzsäuredestillat einen geringen Niederschlag mit Bromwasser; am zweiten Tage fehlte derselbe. Der Gehalt des Harns an Oxysäuren blieb an beiden Tagen gleich und war mässig.

Am Abend des zweiten Tages erhielt das Thier 2 gr Tyrosin in Milch, zeigte aber während der drei nächsten Tage im Urin weder eine Zunahme der Phenole noch der Oxysäuren, und auch am vierten Tage, nach einer Fütterung von 3 gr Tyrosin, blieben die Verhältnisse dieselben. Am 5. Tage nach der gleichen Dosis traten wieder kleine Mengen von Phenol auf, während die Oxysäuren keine erhebliche Zunahme

zeigten. Am 6. Tage jedoch, nach abermaliger Darreichung von 3 gr änderten sich die Verhältnisse wie mit einem Schlage, wie sich aus folgender Tabelle, welche die Resultate der täglich ausgeführten Betsimmungen enthält, ergiebt.

Tage	Urinmengen von 24 Stunden	Bromniederschlag der Phenole	Oxysäuren
1. (kein Tyrosin)	265 cc	geringer Niederschl.	mässige Reaction
2. do.	180 cc	kein Niederschlag	do.
3. (2 gr Tyr.)	220 cc	do.	do.
4. (3 gr Tyr.)	135 cc	geringer Niederschl.	do.
5. (3 gr Tyr.)	250 cc	do.	do.
6. (d. Th. hat wenig gefr.)	210 cc	0,1138	ausserordentl. starke Reaction
7. (d. Th. frisst wenig)	115 cc	0,0259 gr	d. 14fache d. 1. Tages
8. (6 gr T. in Hafer)	ca. 40 cc	geringer Niederschl.	mässig
9. do.	ca. 50 cc	etw. grössere Mengen	zieml. starke React.
10.—13. (ohne Tyr.)	ca. 250 cc	0,1656	grosse Mengen

Die Reaction auf Oxysäuren wurde am 6. Tage ausserordentlich stark und am 7. Tage auf das 14fache des normalen Gehaltes berechnet. Kleine Mengen der stark verdünnten wässerigen Lösungen wurden beim Kochen mit Millons Reagens schwarzroth und schieden beim Stehen einen ebenso gefärbten Niederschlag aus.

Die Phenolmengen sind etwas schwankend und stehen mit den ausgeschiedenen Oxysäuren nicht genau in Proportion. Wo sie wägbar waren, sind sie gewogen und dann für die 24stündigen Urinmengen berechnet.

Um zu sehen, ob auch kein Tyrosin unverändert in den Urin übergegangen sei, wurde die geringe noch disponible Menge von zwei Tagen in der gewöhnlichen

Weise direct darauf geprüft. Ich habe die eingedampfte Masse, die, weil sie immer zu einem krystallinischen Harnstoffbrei erstarrte, zu wiederholten Malen mit wenig Wasser gelöst werden musste, einige Wochen lang stehen lassen, ohne Tyrosinkrystalle darin zu entdecken, obwohl, wie das auch bei ganz normalem Urin der Fall ist, die Millonsche Reaction ganz deutlich auftrat.

Am 6. Tage hatte das Kaninchen aufgehört, ordentlich zu fressen. Die grossen Mengen von Milch als einziges Nahrungsmittel schienen ihm nicht mehr zu munden, so dass ich statt derselben jetzt Hafer nehmen musste, mit welchem ich dreimal eine tägliche Dosis von 6 gr Tyrosin mischte. Das Gemenge wurde mit etwas Wasser zu einem dicken Brei verrieben und so auch, für einige Tage wenigstens, vom Kaninchen ganz gern genommen.

Der Einfluss des 6. und 7. Tages, an denen das Thier fast alle Nahrung, also auch das Tyrosin zurückwies, macht sich in der Tabelle unter den Rubriken des 8. und 9. Tages deutlich geltend.

Von da an sind die ausserordentlich spärlichen Urinmengen, die aber ihrem Verhalten bei Zusatz von Millons Reagens zu Folge reichliche Ausbeute an Oxysäuren und Phenolen versprachen, nicht mehr einzeln untersucht, sondern gesammelt und durch Ansäuern mit Salzsäure vor Fäulniss bewahrt worden, bis der Harn nach etwa vier Tagen zur Norm zurückkehrte.

Am 10. Tage fand ich das bisher ganz muntere Thier mit gelähmten Hinterbeinen in seinem Stalle liegen. Eine Messung der Körpertemperatur im Rectum

ergab keine Steigerung derselben. Auffallend war die enorme Fresslust des Thierchens, doch wies dasselbe das Gemenge von Hafer, Tyrosin und Wasser zurück und frass nur den trocknen Hafer.

Von ganz besonderem Interesse ist das Auftreten von zwei neuen Substanzen, welche sich im Urin dieses Kaninchens vom 6. Tage an zeigten und deren Menge mit den Oxysäuren parallel zu gehen schien. Die eine derselben ist in kaltem Wasser fast nicht, die zweite dagegen nur wenig schwerer als die normalen Oxysäuren löslich. Die erste dieser Substanzen wurde in folgender Weise gewonnen.

Nach dem Destilliren der Aetherauszüge des Harns vom 6. und 7. Tage, die sich schon durch ihre eigenthümliche grün-gelbe Färbung vor den schön roth gefärbten Aetherauszügen der anderen Tage auszeichneten, hinterblieb im Kolben ausser den dunkelroth gefärbten harzigen Massen und den Oxysäuren ein ziemlich reichlicher gelb gefärbter Rückstand, der sich nicht mit den Oxysäuren im Wasser löste, sodass durch Behandlung mit kaltem Wasser derselbe von den leicht löslichen Substanzen getrennt werden konnte. Der Rückstand wurde dann einige Male aus Ammoniak umkrystallisirt, darauf in viel Wasser nach halb- bis dreiviertelstündigem Kochen gelöst und siedend heiss filtrirt. Beim Erkalten schieden sich gelb gefärbte Nadeln ab.

Die eingedampften Urinmengen der letzten Tage wurden ganz in derselben Weise wie früher verarbeitet, d. h. also zuerst mit Salzsäure gekocht, bis alles Phenol abdestillirt war, mit Aether zweimal extrahirt und der Aether entfernt. Dabei fanden sich noch ziemlich er-

hebliche Mengen derselben schwer löslichen Substanz, die ebenso, wie die früher gewonnenen, umkrystallisirt wurden.

Die Krystalle sind in Wasser, Alkohol und Aether schwer, etwas leichter in heissem Wasser und noch leichter in Ammoniak löslich. Aus der ammoniakalischen Lösung wird die Substanz durch Salzsäure als weissliches krystallinisches Pulver gefällt. In verdünnten Mineralsäuren, auch in concentrirter Salzsäure, ist dieselbe, selbst beim Erwärmen, fast unlöslich. Aus viel kochendem Wasser kann sie umkrystallisirt werden und scheidet sich beim Erkalten in spitzen, gelb gefärbten Nadeln ab, die auch nach wiederholtem Umkrystallisiren nicht farblos werden. Die Krystalle beginnen bei etwa 270° C. sich zu bräunen, bei 275—280° C. unter Zersetzung zu schmelzen. Sie sind stickstoffhaltig. Die Analyse ergab Werthe, die sehr nahe mit den von der Formel $C_{10} H_{10} N_2 O_3$ geforderten übereinstimmten.

Analysen:

1) 0,1906 gr Substanz geben
   0,0780 gr H_2O = 4,54 % H
   0,4074 gr CO_2 = 58,34 % C.
2) 0,2220 gr Substanz geben
   0,0858 gr H_2O = 4,29 % H
   0,4740 gr CO_2 = 58,23 % C.
3) 0,1424 gr Substanz geben
   17,4 cc N (bei 754 mm Barometerstand und 21,5° C.) = 13,47 % N.

	1	2	3	$C_{10} H_{10} N_2 O_3$ verlangt:
C	58,34	58,23	—	58,25
H	4,54	4,29	—	4,85
N	—	—	13,47	13,59

Die wässrige Lösung giebt beim Erwärmen mit Millons Reagens eine rothe Färbung. Die Substanz erweist sich dadurch mit grosser Wahrscheinlichkeit als ein Derivat des Phenols, in welchem die Phenolhydroxylgruppe enthalten ist[1]). Die Zusammensetzung unseres Körpers deutet schon darauf hin, dass er aus dem Tyrosin entstanden ist durch Anlegung von CONH und gleichzeitiger Abspaltung von 1 Mol. H_2O.

Ein solcher Körper könnte im Organismus in ganz ähnlicher Weise entstehen, wie das Methylhydantoin aus Sarkosin. Die Bildung des ersteren bei Sarkosinfütterung, welche nach den Untersuchungen von Schultzen[2]), Baumann und v. Mering[3]), sowie von Salkowsky[4]) zum mindesten sehr zweifelhaft geblieben war, ist bekanntlich durch neuerdings von Schiffer[5]) angestellte Versuche nachgewiesen worden.

Zur Entscheidung dieser Frage, durch welche zugleich die Constitution der Verbindung $C_{10}H_{10}N_2O_3$ festgestellt werden könnte, wurde folgender Versuch angestellt:

Etwa 0,15 gr Substanz, der Rest den ich nach den Analysen noch besass, wurde mit klarem Barytwasser, in welchem sie sich ziemlich leicht löste, in zugeschmolzenem Glasrohre 6 Stunden lang erhitzt. Wenn die Vermuthung über die Constitution derselben richtig

---

[1]) cfr. Nasse. Sitzungsber. der naturf. Ges. z. Halle 8. März 1879.

[2]) D. chem. Ges. V, 578.

[3]) ibidem VIII, 584.

[4]) ibidem VIII, 638 u. Zeitschr. f. physiol. Chemie IV, 107.

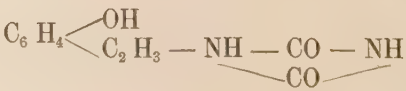
[5]) Dieselbe Zeitschr. V, 257.

war, so musste nach Analogie des Methylhydantoins, das unter diesen Umständen Kohlensäure, Ammoniak und Sarkosin liefert, neben den beiden erstgenannten Körpern Tyrosin entstehen. In der That hatte sich nach dem Erhitzen im Rohre ein amorpher pulveriger Niederschlag gebildet, der sich nach Eröffnung des Rohres leicht als Bariumcarbonat erwies.

Die abfiltrirte klare Flüssigkeit wurde nun der Destillation unterworfen, wobei Ammoniak in deutlich erkennbaren Mengen überging. Der Rückstand wurde nach Ausfällung des überschüssigen Baryts durch Kohlensäure auf dem Wasserbade zum Syrup eingedampft. Es schieden sich dabei braune harzige Massen ab, in welchen dentliche Krystalle nicht erkannt werden konnten.

Daher wurde der Rückstand wieder in heissem Wasser gelöst, mit einigen Tropfen Bleiacetat versetzt und von dem entstandenen braunen Niederschlag abfiltrirt. Das Filtrat wurde mit einigen Blasen Schwefelwasserstoff vom überschüssigen Blei befreit und eingedampft. Dabei wurden jetzt wenige nadelförmige Krystalle erhalten, welche mit Millons Reagens eine sehr starke Rothfärbung gaben. Andere Reactionen auf Tyrosin konnten wegen der zu geringen Menge nicht angestellt werden.

Aus der Zersetzung unserer Substanz mit Barytwasser geht somit mit grosser Wahrscheinlichkeit hervor, dass derselben die oben angedeutete Constitution zukommt, welche durch folgende Formel ausgedrückt wird:



Die Substanz ist also das Hydantoin des Tyrosins bez. der Hydroparacumarsäure.

Der Rückstand der ätherischen Auszüge des Harns enthielt nun noch ausser dem Tyrosinhydantoin die in Wasser löslichen Oxysäuren. Die wässrige Lösung derselben wurde eingedampft. Beim Erkalten schieden sich zunächst Krystalle ab, die noch Theile des schwer löslichen Körpers (des Tyrosinhydantoins) enthielten; beim weiteren Verdunsten über Schwefelsäure krystallisirten ungefärbte Nadeln aus, die, durch Umkrystallisiren aus wenig Wasser gereinigt, in Gestalt von etwa halbzolllangen, seidenglänzenden Nadeln erschienen. Schon äusserlich unterschieden sich diese Krystalle von den Oxysäuren des normalen Harns durch ihre Form, geringere Löslichkeit in Wasser und Krystallwassergehalt. Sie schmolzen bei 162—164° C. unter Braunfärbung. Die Gesammtmenge der rein erhaltenen Krystalle betrug nur 0,2 gr. Beim Liegen über Schwefelsäure verwitterten sie und verloren ihr Krystallwasser vollständig bei 105—110° C.

Die Analyse der trocknen Substanz führte zu Werthen, die nahe mit denen der Formel $C_9 H_{10} O_4$ übereinstimmten.

Analyse: 0,1396 Substanz gaben

0,0794 gr $H_2 O$ = 6,31 % H

0,3056 gr CO_2 = 59,7 % C

Gef.:	$C_9 H_{10} O_4$ verlangt:
C 59,70	59,34
H 6,31	5,49

Krystallwasser: 0,1223 gr Substanz verloren bei 105° C. 0,007 gr $H_2 O$

Gef.:	$C_9 H_{10} O_4 + \frac{1}{2} H_2 O$ verlangt
$H_2 O$: 5,72	4,71

Das Krystallwasser ist etwas höher gefunden, als die genannte Formel verlangt, vielleicht wegen geringer anhaftender Feuchtigkeitsspuren. Die Quantität der Substanz war zu einer ganz genauen Bestimmung zu gering.

Der Schmelzpunkt stimmt mit dem der von Schulzen und Riess gefundenen Oxymandelsäure fast genau, auch die übrigen Verhältnisse stimmen ziemlich gut; doch ist die Zusammensetzung der Substanz nach der einzigen bis jetzt vorliegenden Analyse die des nächst höheren Homologen der Oxymandelsäure, nämlich der Oxyhydroparacumarsäure, welcher folgende Formel zukommt:

$$C_6 H_4 \begin{cases} OH \\ C_2 H_3 (OH) COOH. \end{cases}$$

Die Beziehungen dieser Säure zum Tyrosin sind einleuchtend, sie künstlich darzustellen ist bis jetzt noch nicht gelungen.

Die Lösung derselben giebt mit Bromwasser Trübung und einen geballten amorphen Niederschlag, mit Eisenchlorid keine Färbung, mit dem Millon'schen Reagens hingegen eine ebenso starke Röthung wie die anderen Oxysäuren.

Wegen der ungenügenden Menge von Substanz mussten meine Beobachtungen über diese Säure leider sehr unvollständig bleiben. Weitere Versuche müssen dieselben bestätigen und ergänzen.

Es blieb nun noch übrig, die Natur der schon im normalen Harn vorhandenen Oxysäuren, deren enorme Vermehrung nach der Tyrosinfütterung schon erwähnt

wurde, genauer zu ermitteln. Zu dem Zwecke wurde die Mutterlauge der Oxyhydroparacumarsäure mit Wasser verdünnt, mit neutralem Bleiacetat ausgefällt, filtrirt und im Filtrat die Oxysäuren durch bas. Bleiacetat gefällt.

Nach Abfiltrirung dieses zweiten Niederschlages wurde derselbe mit wenig Wasser gewaschen, abgepresst, in Wasser zertheilt, mit Schwefelsäure zerlegt und endlich mit Aether ausgeschüttelt. Nach dem Verdunsten des letzteren hinterblieb ein allmählich krystallinisch erstarrender gelber Rückstand, der mit Benzol ausgekocht wurde. Die heiss filtrirte Benzollösung schied beim Erkalten farblose Krystallblättchen und Nadeln ab, jedoch nicht in so reichlicher Menge, dass eine Analyse angestellt werden konnte.

Die Krystalle waren in Wasser, Alkohol und Chloroform löslich und schmolzen bei 122—136° C.

Bei weiterem Erhitzen verflüchtigten sie sich unter theilweiser Zersetzung. Es war also wahrscheinlich ein Gemisch von Hydroparacumarsäure und Paraoxyphenylessigsäure, in welchem erstere überwog.

Zur Fortsetzung dieser so lohnenden Tyrosinfütterungsversuche am Kaninchen gab ich einem zweiten etwas kleinerem Thier zweimal eine Dosis von 6 gr Tyrosin in Hafer.

Doch schon am dritten Tage verendete dasselbe unter beständigen Diarrhöen, wodurch der Harn mit Fäcalmassen verunreinigt wurde. Ob diese Erscheinungen eine Folge des gereichten Tyrosins waren, vermag ich nicht zu entscheiden.

Der gesammelte, etwa 150 cc betragende Harn er-

gab einen ziemlich reichlichen Niederschlag mit Bromwasser und starke Oxysäurenreaction, aber keinen schwer löslichen Rückstand beim Abdestilliren des Aetherauszuges.

Jetzt nahm ich ein drittes ausserordentlich grosses und kräftiges Kaninchen und gab ihm innerhalb acht Tagen etwa 24 gr Tyrosin.

Schon am ersten Tage nach der Fütterung von 6 gr fanden sich in dem sehr spärlichen Urin (75 cc) neben geringen Mengen von Phenol ziemlich reichliche Oxysäuren. Während nun in den nächsten Tagen die letzteren noch beträchtlich zunahmen, blieben die Quantitäten der Bromniederschläge bis zur Beendigung der Fütterung minimal.

Von der in den Aether übergehenden schwer löslichen Substanz (dem Tyrosinhydantoin) schienen keine Spuren auftreten zu wollen, bis zuletzt, als wegen Semesterschlusses die Versuche aufgegeben werden mussten, in der wässerigen Lösung der Oxysäureu sich geringe Mengen einer dunkel gefärbten, krystallinischen Substanz ausschieden, die wahrscheinlich mit dem bisher vermissten Körper identisch waren. Zu genauerer Prüfung war die Quantität zu minimal.

Die Körper, welche also bei diesen Tyrosinfütterungen als Umwandelungsproducte des Tyrosins im Harn aufgefunden werden konnten, sind

1. Phenole in grösseren Mengen (Mensch, Kaninchen),
2. normale Oxysäuren in grösseren Mengen (Hund, Kaninchen),
3. Tyrosinhydantoin (Kaninchen),
4. Oxyhydroparacumarsäure (Kaninchen).

Da die unter 3. und 4. genannten Substanzen im Harn der Thiere erst auftreten, wenn der Organismus mit Tyrosin, so zu sagen, überschwemmt ist, so ist leicht erklärlich, warum dieselben im normalen Urin fehlen.

Zwischen den Tyrosinfütterungen des Hundes und den Phosphorvergiftungsversuchen bei demselben ergiebt sich eine interessante Uebereinstimmung: in beiden Fällen abnorme Steigerung der Quantitäten der abgeschiedenen normalen Oxysäuren bei constant bleibendem Mangel oder minimalen Spuren von Phenolen.

Ueber den Nachweis des Tyrosins im Harn.

Es ist bis jetzt nur eine Methode bekannt, um Tyrosin im Harn nachzuweisen. Dieselbe beruht auf der Darstellung desselben in Substanz nach dem von Frerichs und Städeler angegebenen Verfahren. Nach demselben wird der Urin mit bas. Bleiacetat ganz ausgefällt, der Niederschlag abfiltrirt, das Filtrat durch Schwefelwasserstoff vom Blei befreit, wieder filtrirt und bis zur Syrupsconsistenz eingedampft. Diese syrupsdicke Menge lässt man stehen, bis das eventuell darin enthaltene Tyrosin auskrystallisirt.

Von den Reactionen des Tyrosins sind besonders zwei zu seiner Erkennung verwendbar: die Hoffmann'sche (Rothfärbung mit Millons Reagens) und die Piria-Städeler'sche. Bei letzterer stellt man die Sulfosäuren des Tyrosins her, die mit Eisenchlorid in neutraler Lösung Blaufärbung geben. Diese Reaction kann jedoch nur mit rein dargestelltem Tyrosin gemacht werden. Wenn nun auch die Hoffmann'sche Reaction schon bei ganz unreinen Tyrosinlösungen brauchbar

ist, so giebt es doch auch im normalen Harn ausser dem Tyrosin noch viele andere Körper, wie die Phenole, Oxysäuren u. a., welche dieselbe Reaction geben. Wir besitzen daher leider kein Mittel, um das im Harn gelöste Tyrosin, wenn es nicht auskrystallisirt, mit Schärfe als solches zu erkennen.

Es schien mir somit von Interesse, festzustellen, wie gross die Mengen von Tyrosin im menschlichen Harn sein müssten, damit sie in Substanz isolirt werden könnten.

Eine Menge von 0,5 gr, in $^1/_2$ bis 1 Liter Harn aufgelöst, wurde, wie schon früher angegeben, in Form von wohl ausgebildeten Nadeln wenigstens zum Theil wiedergewonnen, ein grösserer Theil blieb in Lösung.

Dagegen konnte ich, als ich 0,1 gr in 800 cc Harn auflöste und denselben in der gewöhnlichen Weise verarbeitete, aus der eingeengten Lauge selbst nach wochenlangem Stehen keine Krystalle wieder erhalten, und ein ebenso negatives Resultat erzielte ich noch bei einer Lösung von 0,2 gr Tyrosin in 600 cc Harn.

Die Lösungen selbst gaben beim Erwärmen mit Millons Reagens eine deutliche Rothfärbung. Es fragt sich nun, ob man dieselbe dem Tyrosin zuschreiben darf.

Die aromatischen Oxysäuren werden durch bas. Bleiacetat direct aus dem Harn niedergeschlagen, doch bleibt ein Theil derselben in Lösung. Um diesen Rest zu entfernen, wurde die eingedampfte Masse nach Ansäuerung mit Schwefelsäure solange mit Aether extrahirt, bis derselbe keine Substanzen mehr aufnahm, die noch die Millon'sche Reaction gaben. Die also extrahirte Masse gab die erwähnte Reaction noch fast ebenso stark.

Man könnte darnach geneigt sein, die Rothfärbung mit Millons Reagens auf Rechnung des gelösten Tyrosins zu setzen, wenn nicht tyrosinfreier Harn, in derselben Weise verarbeitet, dasselbe Resultat ergeben hätte. Es müssen demnach im normalen menschlichen Urin ausser Phenolen und aromatischen Oxysäuren noch andere Substanzen vorhanden sein, die beim Erwärmen mit Millons Reagens Rothfärbung geben. Die Oxysäuren scheinen jedoch diejenigen Körper zu sein, welche bei dieser Reaction im Harn am meisten betheiligt sind. Ueber die Natur jener unbekannten Substanzen im Urin, die ebenfalls die Millon'sche Reaction geben, lässt sich bis jetzt nichts weiteres aussagen, die Reaction auf Tyrosin beziehen zu wollen, ist jedenfalls sehr gewagt.

Da somit der Nachweis kleiner Mengen von Tyrosin auf diesem Wege sehr unsicher ist, versuchte ich einen solchen auf anderem Wege.

Das von Phenolen und Oxysäuren befreite Extract des ersten Tyrosinharns (0,1 gr Tyrosin : 800 cc) wurde durch Calciumcarbonat neutralisirt, mit Wasser stark verdünnt und in einer bis an den Hals gefüllten, wohl verkorkten Flasche mit Cloakenschlamm bei ca. 40° C. faulen gelassen. Dabei sollte sich aus dem Tyrosin Phenol entwickeln, sodass man aus der Entwickelung von Phenolen gegebenen Falls auf Tyrosin zurückschliessen könnte. Wiederholt wurden Proben der gefaulten Flüssigkeit destillirt, niemals fand sich aber auch nur eine Spur von Phenol. Also auch dieser Versuch eines sicheren Nachweises von Tyrosin im Harn erwies sich als fruchtlos.

Die im Eingang erwähnten Angaben Andersons, der in einer grossen Reihe der verschiedensten Krankheiten, besonders bei Leberleiden, bald Leucin, bald Tyrosin, bald beides zusammen im Urin gefunden haben will, und zwar in sehr erheblichem Grade, während Leucin in geringeren Mengen bei fast allen kleinen Unpässlichkeiten auftreten soll, veranlassten mich zur Untersuchung einer kleinen Zahl pathologischer Urine.

Die Methode welche Anderson benutzt hat, ist zwar nicht angegeben, doch kann ihm keine andere als die oben beschriebene Frerichs-Städeler'sche zu Gebote gestanden haben. Für die Auffindung des Leucins gilt, nebenbei gesagt, dieselbe Methode wie für das Tyrosin.

Durch gütige Vermittelung der Herren Dr. Dr. Ehrlich und Brieger erhielt ich aus der k. Charité den Urin von zwei Phtisen, einer Pneumonie, einem acuten Gelenkrheumatismus, einem Leberechinococcus und einem Lebercarcinom. In keinem der Fälle wurden Tyrosin- geschweige denn Leucinkrystalle in dem auf gewohnte Weise untersuchten Urin aufgefunden, obwohl natürlich die Millon'sche Reaction, wie auch bei normalen Urinen, nie fehlte.

Ebenso berichtet Hoppe-Seyler in seinem Handbuch der physiologischen Chemie, dass er in einer grossen Reihe schwerer Typhus- und sonstiger Krankheitsfälle vergebens nach Tyrosin gesucht habe.

Nach alledem ist man wohl berechtigt, die Anderson'schen Befunde mit einigem Misstrauen zu betrachten.

THESEN.

I.

Die Behandlung der Naturwissenschaften auf unseren Gymnasien ist eine in jeder Beziehung ungenügende.

II.

Die Chemie ist ein Grundpfeiler der theoretischen sowohl als praktischen Medicin.

III.

Die Auffassung des ersten Herztones als eines Muskeltones ist unhaltbar.

VITA.

Ich, Hermann Ludwig Blendermann, wurde am 25. März 1858 in Rablinghausen (Staatsgebiet Bremen) geboren als Sohn des Pastors Ernst Hermann Blendermann. Mein Vater folgte im Jahre 1863 einem Rufe der weiland k. hannoverschen Regierung als reformirter Generalsuperintendent und Consistorialrath nach Aurich, und starb daselbst schon im Jahre 1863. In Aurich genoss ich auf dem dortigen Gymnasium meine erste Schulbildung, die ich, nachdem meine Mutter im Jahre 1874 nach ihrer Vaterstadt Bielefeld übergesiedelt war, ebenda mit dem Abiturientenexamen beschloss.

Meine ersten 4 Studiensemester verlebte ich in Bonn, bestand hier das Tentamen physicum, begab mich zur Absolvirung meiner militärischen Dienstpflicht nach Erlangen und studierte hierauf in Strassburg, Bonn und Berlin. Hier bestand ich am 17. Januar 1882 das Examen rigorosum.

Meine Lehrer waren die Herren Professoren und Docenten: Baumann, Binz, Busch, Clausius, Finkler, Freund, v. Hanstein, Henoch, Horstmann, Jössel, Kekulé, Köster, Kussmaul, Küster, v. Langenbeck, Leyden, v. Leydig, Liebreich, Lücke, J. Meyer, Nussbaum, Pflüger, v. Recklinghausen, Rühle, Schröder, Schweigger, v. La Valette St. George, Veit, Virchow, Wallach, J. Wolff, Zuntz.

Allen diesen meinen Lehrern sage ich meinen aufrichtigsten Dank.

Zu ganz besonderem Danke bin ich Herrn Professor Baumann verpflichtet, auf dessen Anregung und unter dessen beständiger Leitung sämmtliche in vorstehender Arbeit veröffentlichten Versuche ausgeführt sind.